EXTRAIT DU BULLETIN DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES DE CRACOVIE.
CLASSE DES SCIENCES MATHÉMATIQUES ET NATURELLES.
JUILLET 1901.

ÜBER DIE HERKUNFT DER AMYLOIDEM SUBSTANZ

(MIT 3 TAFELN)

VON

T. BROWICZ.



CRACOVIE.
IMPRIMERIE DE L'UNIVERSITÉ JAGELLONNE.
1901.

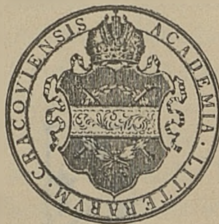
EXTRAIT DU BULLETIN DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES DE CRACOVIE.
CLASSE DES SCIENCES MATHÉMATIQUES ET NATURELLES.
JUILLET 1901.

ÜBER DIE HERKUNFT DER AMYLOIDEM SUBSTANZ

(MIT 3 TAFELN)

VON

T. BROWICZ.



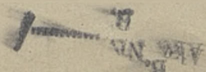
CRACOVIE.
IMPRIMERIE DE L'UNIVERSITÉ JAGELLONNE.
1901.

571521

II-6r.







Extrait du Bulletin de l'Academie des Sciences de Cracovie.
Classe des sciences mathématiques et naturelles.

Présente le 1 Juillet 1901.

33. M. T. BROWICZ présente son travail: **O pochodzeniu substancyi skrobiowatej.** *(Über die Herkunft der amyloiden Substanz.* (Mit 3 Tafeln). *(De la provenance de la substance amyloïde)*[1]. (Avec 3 planches).

Über die Herkunft der amyloiden Substanz wissen wir bis jetzt trotz zahlreicher Untersuchungen und umfangreicher Literatur (v. Wichmann, die Amyloiderkrankung. Ziegler's Beiträge. Bd. 13) nichts Bestimmtes. Auch über die chemische Constitution dieser Substanz wissen wir wenig. Allgemein wird angenommen, dass dieselbe eine stickstoffhaltige Substanz, ein Eiweisskörper, ist. Dieselbe scheint einen complicierten chemischen Bau zu besitzen, worauf schon der Umstand hinweist, dass die amyloide Substanz, welche im frischen Gewebe charakteristische mikrochemische Reactionen gibt, nach Aufbewahrung der Gewebe in Alkohol, nach einer gewissen Zeit, diese Reactionen nicht aufzuweisen pflegt und die hyaline (dem optischen Aussehen nach) Grundlage sich mit Eosin oder Pikrinsäure entsprechend rosaroth oder gelb färbt. Daraus lässt sich schliessen, dass irgend eine die mikrochemische Reaction liefernde Substanz durch Alkohol oder Wasser extrahiert wird und der Rest dessen, was wir Amyloid nennen, als hyaline Masse zurückbleibt. Krawkow konnte mittelst Wasser von hoher Temperatur und unter starkem Drucke aus der nach Kühne's Methode isolierten amyloiden Substanz eine in Wasser und Alkohol leicht lösliche Substanz extrahieren, welche die charakteristische Jodreaction lieferte. Krawkow bezweifelt sogar die albuminöse Natur der amyloiden Substanz. Der Grund unserer äusserst lückenhaften Kenntnisse der chemischen

[1]) Das Resumé dieser Untersuchungen überreichte ich der Akademie der Wissenschaften schon am 24. April 1901.

Structur dieser Substanz liegt darin, dass wir bisher keine sichere Methode kennen, mittelst welcher man die amyloide Substanz in ganz reinem Zustande aus den Geweben isolieren könnte.

Selbst die Bedingungen, unter welchen die amyloide Substanz im Organismus auftritt, sind nicht hinlänglich bekannt. Die Amyloiderkrankung tritt beim Menschen meist bei chronischer ulceröser Tuberculose, chronischer Eiterung, Syphilis, Malaria auf, wurde jedoch theils als localer, theils als allgemeiner Zustand im Verlaufe verschiedenartiger pathologischer Processe angetroffen, und in neuester Zeit lenkte ich (siehe bei dem polnischen Autor Nowak. Aetiologie der Amyloidosis. Virch. Arch. 1898) und Krawkow (De la dégénérescence amyloïde. Arch. d. med. exp. 1896) die Aufmerksamkeit darauf, dass in manchen Fällen chronischer Darmkrankheiten, hauptsächlich des Dickdarms, in Fällen, wo nirgends im Organismus irgend welche Spuren von Krankheitszuständen, in deren Verlaufe Amyloidosis aufzutreten pflegt, vorhanden sind, selbst hochgradige Amyloidosis vorzufinden ist infolge von Resorption irgend welcher Substanzen aus dem Darme.

Die Ergebnisse der Experimentaluntersuchungen an Thieren (Birch-Hirschfeld, Bouchard-Charrin, Czerny, Krawkow, Nowak, Petrone, Davidsohn, Lubarsch u. A.), obwohl an sich dadurch wichtig, weil sie beweisen, dass mittelst Einführung von Mikrobenculturen, ja selbst ihrer Producte, bei Thieren Amyloidosis hervorgerufen werden kann, haben bezüglich der Herkunft der amyloiden Substanz keine Auskunft geliefert.

Was das Material anbetrifft, aus welchem die amyloide Substanz ensteht, weichen die Ansichten sehr auseinander. Ziegler (Lehrbuch d. pathol. Anat. 1898) äussert sich folgendermassen: „Die Amyloidsubstanz existirt nicht im Blute, aber das Material, aus dem sie sich bildet, entstammt dem Blute. Es scheint, dass herabgesetzte Lebensthätigkeit der Gewebe in Folge allgemeiner Cachexie die Bildung der Amyloidsubstanz begünstigt. Man darf sich vielleicht den Hergang so vorstellen, dass unter den genannten Verhältnissen ein Eiweisskörper aus dem Blute (Serumalbumin) mit den Gewebssubstanzen sich zu diesem eigenthümlichen Körper verbindet oder in Folge der herabgesetzten Ernährung und der damit zusammenhängenden Störung des Stoffwechsels aus dem circulirenden Eiweiss diese eigenartige Eiweissmodification zur Ausscheidung kommt“. In der neuesten (X) Auflage vom J. 1901 sagt derselbe: „Das Material,

aus dem das Amyloid entsteht, liefern vielleicht zum Theil zerfallende Eiterkörperchen oder Gewebszellen am Orte der primären Erkrankung".

Ribbert (Pathologische Histologie. 1896.) sagt: „Das Amyloid zeigt bei seiner Entstehung enge Beziehungen zum Blutgefässsystem, besonders zu den Capillaren, auf deren Aussenfläche es abgeschieden wird. Es bildet sich entweder als Gewebsprodukt oder wahrscheinlicher, durch Veränderung eines aus dem Blute austretenden Eiweisskörpers, der sich zu Amyloid verwandelt, weil er von den Geweben nicht weiter verarbeitet wird und liegen bleibt, oder weil er sich mit Produkten der Gewebszellen verbindet".

Recklinghausen (Handbuch der allgemeinen Pathologie. 1883.) spricht die Meinung aus, dass möglicherweise die Bindegewebszellen, Lymphzellen und farblosen Blutkörperchen die hauptsächlichsten, wenn auch nicht die einzigen Producenten des Amyloids sind. An einer anderen Stelle spricht er die Hypothese aus, dass aus den Zellen des Organs homogenes Material austritt und von dem Gewebssaft. indirect von dem Blute bespült, wie die Schleimklumpen anschwillt und zusammenfliesst, um sich dabei in Knollen, Balken oder Netze, selbst in Membranen und Röhren zu formen. „Will man diesen Vorgang als eine Art Gerinnung auffassen und der Fibrinbildung parallelisieren, so würde ich dem nicht widersprechen, vorausgesetzt, dass man diese Art der Gerinnung durch das Zusammentreten von Bestandtheilen der Gewebselemente mit Theilen des Blutes zu Stande kommen lässt".

Friedreich hat die Hypothese ausgesprochen, dass das Amyloid überhaupt aus Blutfibrin entstehe, was auch Jürgens zugibt, der in Thromben am Endocard Amyloidsubstanz gefunden hat.

Mosso (Virch. Arch. 1887) hat die Meinung ausgesprochen, dass bei dem nekrobiotischen Process der Erythrocyten eine der Amyloidsubstanz ähnliche Substanz sich bildet.

Der polnische Autor Obrzut (Origine des produits inflammatoires du rein und Nouvelles recherches histologiques sur la dégénérescence amyloïde. Arch. d. med. exp. 1889. und 1900.) leitet die amyloide Substanz von den Erythrocyten her. Auf dem VI. Congress olnischer Naturforscher und Ärzte (1891) hat Obrzut dieselbe Meinung vorgetragen.

Wie man aus dieser kurzen Übersicht ersieht, wurden Serumalbumin, Leukocyten, Fibrin, Erythrocyten als das Material, aus

welchem die amyloide Substanz entsteht, angesehen, wobei nach einigen Autoren Gewebszellen wenigstens irgend einen Bestandtheil der amyloiden Substanz liefern sollen, wie sich das z. B. Recklinghausen, Ribbert, Ziegler vorstellen. Bindegewebszellen, Lymphzellen wurden auch als Producenten der amyloiden Substanz angesehen.

Das eine scheint heute festzustehen, dass die amyloide Substanz kein Degenerationsproduct der Gewebszellen ist, dieselben sich nicht in Amyloidschollen verwandeln, vielmehr die Amyloidosis als Infiltrationszustand angesehen werden soll, abgesehen davon, ob die amyloide Substanz als solche im fertigen Zustande in den Geweben abgelagert wird, oder irgend eine Substanz, welche aus dem Blute stammt, innerhalb der Gewebe wenn auch unter dem Einflusse der Gewebszellen schliesslich in Amyloid umgewandelt wird.

Die Frage nach der Herkunft der amyloiden Substanz ist also noch offen, und es wird verschiedenen Ansichten gehuldigt. Im Laufe meiner mehrjährigen mikroskopischen Studien über die Leber in verschiedenen pathologischen Zuständen bekam ich Bilder zu Gesicht, welche mich veranlassten, der Frage nach der Herkunft der amyloiden Substanz nachzugehen. In Präparaten, welche auf die von mir geübte Weise[1]) angefertigt worden sind, und mittelst Hämatoxylin und Eosin gefärbt waren, stiess ich auf folgende Bilder.

Fig. 1. Ein Theil eines Leberzellenbalkens, von dessen vasaler Fläche sich die Capillarwand abgelöst hat. Zwischen der Capillarwand und dem Rande des Leberzellenbalkens liegen Erythrocyten, welche deutliche Polychromatophilie darbieten.

Fig. 2. Ähnliches Bild. In der abgelösten Capillarwand ein Zellenkern sichtbar. Zwischen der Capillarwand und dem Rande des Leberzellenbalkens einzelne schwach eosingefärbte Erythrocyten sowie grössere, ebenso gefärbte Schollen.

Fig. 3. Die Capillarwand, in welcher zwei Wandzellen sichtbar sind, ist vom Rande des Leberzellenbalkens abgelöst. Zwischen der abgelösten Capillarwand und dem Rande des Leberzellenbalkens mehrere Erythrocyten sowie kleine ebenso gefärbte Körner und eine den ganzen Raum ausfüllende der Capillarwand und dem Leberzellenbalken anliegende ovale homogene schwach eosinfarbige Masse.

[1]) Härtung in 2% Formalin, Gefriermikrotomschnitte.

Fig. 4. In dem Raume zwischen der abgelösten Capillarwand und dem Rande des Leberzellenbalkens oben eine aus zusammenschmelzenden Kugeln entstandene hyaline Masse, unten in dem Raume ein Leukocyt und hyaline Kugeln. In der Capillarwand eine Wandzelle sichtbar.

Fig. 5. Ein hufeisenförmiger Abschnitt eines Leberzellenbalkens, polymorphe Erythrocyten und hyaline Körner. Innerhalb der Capillare in der Kuppel eine das Lumen ausfüllende hyaline Masse, drei Erythrocyten von derselben Farbe, sowie ein Knäuel von Fibrinfäden.

Fig. 6. Durchschnitt einer Blutcapillare mit einer braunes körniges Pigment enthaltenden Wandzelle. Innerhalb der Capillare ein Klumpen hyaliner Substanz, ebensolche in dem Raum zwischen der abgelösten Capillarwand und dem Rande des Leberzellenbalkens.

Fig. 7. Ein sich dichotomisch theilender Leberzellenbalken. In dem Raume zwischen der abgelösten und links eine Wandzelle zeigenden Capillarwand und dem Rande des Leberzellenbalkens Anhäufung von Fibrin, das mantelartig den Leberzellenbalken umgreift. Innerhalb der Fibrinablagerung links zwei deutliche Leukocyten, rechts ein Erythrocyt. Zu beiden Seiten der Capillarwand entsprechend dem Lumen der Capillargefässe Fibrinablagerungen.

Fig. 8. Rings um die dissociierten Leberzellen und Leberzellengruppen ein Fibrinmantel, der nach aussen von der Capillarwand begrenzt ist. Innerhalb des Fibrinmantels hyaline durch ihre Farbe und homogenes Aussehen sich abhebende Schollen.

Derlei Bilder, welche von einem längere Zeit in Formalin aufbewahrten Material stammten, an welchem die charakteristische mikrochemische Reaction des Amyloids nicht mehr erlangt werden konnte, lenkten meine Aufmerksamkeit auf sich.

Diese Bilder beweisen, dass schon zu Lebzeiten eine Ablösung der Capillarwand, welche wie Kupffer's und meine (Bau der intraacinösen Blutcapillaren und ihr Verhältnis zu den Leberzellen. — Anzeiger d. Akad. d. Wissenschaft zu Krakau. Mai. 1900.) Untersuchungen erwiesen haben, aus einer einzigen Zelllage besteht, von der vasalen Fläche der Leberzellen, mit denen die Capillarwand normal innig verbunden ist, stattfinden kann, dass weiter zwischen die Capillarwand und den Leberzellenrand Blutextravasate statt haben können, was die in diesem Raume vorfindlichen morphologischen Blutbestandtheile, wie Erythrokyten und Leukocyten sowie Fibrinmassen, bewei-

sen, was ja nach dem Tode als postmortale Erscheinung nicht zustande kommen kann.

Dass die hyalinen (dem optischen Aussehen nach) Massen aus zusammengelötheten Erythrocyten entstanden sind. dafür sprechen die mannigfachen Übergangsbilder, welche schon auf den beigefügten Figuren vorkommen, sowie die Bilder, welche man in Fällen findet, in welchen Blutgifte experimentell auf die Erythrocyten einwirken, so wie die Bilder, welche in verschiedenen pathologischen mit einer Blutalteration verlaufenden Zuständen beim Menschen zum Vorschein kommen (hyaline Thromben).

Nach subcutaner Einverleibung von Toluilendiamin, welches einen Theil der Erythrocyten löst. geht Hämoglobin in Lösung was die körnigen braunschwarzen Pigmentablagerungen im Lumen der Blutgefässe, eben solche sowie nadelförmig krystallinische Ablagerungen innerhalb der Wandzellen der Blutcapillaren sowie in den Leberzellen beweisen, welche an mikroskopischen Präparaten von in Formalin gehärtetem Lebergewebe anzutreffen sind. Einen weiteren Beweis des Gelöstwerdens von Hämoglobin bieten die im Lumen der Blutgefässe vorfindbaren Hämoglobinkrystalle. Ein anderer Theil der Erythrocyten erleidet unter Einwirkung des Toluilendiamins Veränderungen: dieselben werden viscös, schmelzen zu verschieden grossen Kugeln und unregelmässig gestalteten Klumpen zusammen (Browicz: Pathogenese des Icterus. Przegląd Lekarski, Wiener Klinische Wochenschrift. 1900).

Derlei homogene Conglomerate in den intraacinösen Blutcapillaren der Leber, sowie homogene aus Erythrocyten entstehende Kugeln im Cytoplasma der Leberzellen beobachtete ich nach Einführung von einer Lösung Merck'schen Hämoglobins in die Halsvene des Hundes, nach Einführung einer von einer anderen Thiergattung stammenden Substanz, welche auf das Blut respective die Erythrocyten augenscheinlich alterierend einwirkte. (Das mikroskopische Bild der Leberzelle nach intravenöser Hämoglobininjection. Anzeiger der Akad. d. Wissenschaft in Krakau. November. 1898. Über die Einwirkung des Formalins auf das in den Geweben vorfindbare Hämoglobin. Virchows Arch. 1900) [1]).

[1]) Im IX. Bande der Ergebnisse der Anatomie und Entwickelungsgeschichte hat Oppel über meine die Leber betreffenden Arbeiten Bericht erstattet, worin er sich veranlasst findet, mir gegenüber Mahnungen auszusprechen behufs Zurücknahme

Ähnliche Bilder findet man in der Leber des Hundes nach der Transfusion fremdartigen defibrinierten Blutes, worüber ich nächstens ausführlicher berichten werde. Es kommen polymorphe, polychromatophile Erythrocyten in den Blutcapillaren massenhaft vor, Schollen, hyaline Thromben, welche aus zusammengeschmolzenen Erythrocyten entstehen, Haufen von Erythrocyten in Vacuolen im Cytoplasma der Leberzellen, woraus sich hyaline sich auch mit Fuchsin färbende Kugeln bilden können. Infiltrationen der Wände interacinöser Blutgefässe mit Erythrocyten und perivasculäre Extravasate derselben, welche zu Schollen und Kugeln zusammenschmelzen.

meiner unhaltbaren (ohne die geringsten Motive anzuführen) Ansichten, andere vor meinen Unheil stiftenden Publicationen zu warnen, welche er schöne Seifenblasen, amüsante Phantasien nennt, die durch den Glanz der Diction bestechen könnten. Eine sehr galante und die Wissenschaft gewiss fördernde Berichterstattung, worüber ich jedoch getrost zur Tagesordnung übergehen kann. Oppel sollte zu denjenigen Untersuchungssobjecten und derselben Untersuchungsmethode greifen, welche ich angegeben habe, da würde er dies alles gefunden haben, auch die so sehr von ihm perhorrescierten intracellulären Gallenkanälchen und die Wandungen intercellulärer Gallengänge, natürlich an entsprechend gewähltem Materiale.

Als eine Probe aus meinen Arbeiten erwähnt Oppel die Publication über Intussusception der Erythrocyten durch die Leberzelle und die daraus möglichen Bilder und fügt hinzu, dass es sich seiner Überzeugung nach nicht um normale Verhältnisse handeln kann. Die Conglomerate von Erythrocyten und die Bildung hyaliner Kugeln im Cytoplasma der Leberzellen fanden sich in mikroskopisch normales Aussehen darbietenden Leberzellen und bei einem vor der Injection der Lösung von Merck'schem Hämoglobin normalen Hunde, welcher 5 Stunden danach getödtet worden ist. Ich habe mich ja in dieser Publication nirgends dahin geäussert, dass diese hyalinen Kugeln im Cytoplasma der Leberzelle normale Gebilde darstellen, das findet ma ja gewöhnlich nicht, was ich ja ebenso gut weiss wie Oppel. Unter gewissen Umständen jedoch, und hier war es der Einfluss fremdartigen Hämoglobins (denn das Merck'sche Hämoglobin ist ja kein Hundehämoglobin), welches alterierend auf das Hundeblut respective die Erythrocyten einwirkte, kann die Leberzelle Haufen von Erythrocyten aufnehmen, welche zu hyalinen Kugeln zusammenfliessen können.

Wir kennen die Aenderungen, Zerfallsarten und Schicksale der Erythrocyten heute noch zu wenig und beachten dieselben zu wenig, worüber ich in der eben behandelten Publication eine Bemerkung eingeschaltet habe.
Übrigens wies ich ja ganz deutlich auf die Analogie mit hyalinen Kugeln hin, welche man in Sarcom- und Carcinomzellen vorfindet. Die Grenze zwischen Normalem und Pathologischem ist ja übrigens äusserst precär und nicht immer scharf zu ziehen.

Diese Ablagerungen homogener Massen zwischen den abgelösten Capillarwandungen und den Leberzellenbalken entsprechen, obwohl an dem in Formalin längere Zeit aufbewahrten Material keine mikrochemische Reaction erlangt werden konnte, dem Bilde der Amyloidosis. Wir kennen überhaupt im Lebergewebe keinen anderen pathologischen Vorgang, der derlei Bilder, Anhäufung hyaliner Massen zwischen den Capillarwänden und den Leberzellenbalken hervorrufen würde.

Diese Bilder veranlassten mich zu weiteren Untersuchungen. Ich wählte von dem mir zu Gebote stehenden reichlichen Leichenmaterial des Krakauer pathologisch-anatomischen Institutes Fälle von chronischer ulceröser Lungentuberculose mit ausgedehnten Cavernen, die man chronischen Abscessen gleichstellen kann, Fälle, in welchen die Leber makroskopisch keine Amyloidosis aufwies, ja selbst bei mikroskopischer Untersuchung nur vereinzelte, im Lebergewebe zerstreute kleine Herde amyloider Substanz aufgedeckt werden konnten, also Anfangsstadien der Amyloidosis, wozu sich das Lebergewebe seiner grösseren Übersichtlichkeit wegen besonders eignet. Es wurden mikroskopische Präparate von jedem Falle sowohl aus frischem als auch durch paar Tage in 2% Formalin gehärtetem Materiale mit dem Gefriermikotom angefertigt und sowohl Jod-, die Jodschwefelsäure- als auch Methylviolettreaction (unter Anwendung von Essigsäure) vorgenommen. Die aus in Formalin gehärtetem Materiale angefertigten und mit Methylviolett behandelten Schnitte wurden in einer Lösung von Kali aceticum untersucht. Die Farbennüancen erhalten sich sehr gut selbst nach einem halben Jahre. In dem untersuchten Material kamen sowohl Fälle vor, in welchen amyloide Substanz nur intraacinös vorkam, als auch Fälle, wo nur die interlobulären Venen oder Arterien amyloide Reaction zeigten.

Bei der Untersuchung der mit Jodlösung behandelten Schnitte fiel mir an den in den intraacinösen Capillaren und interlobulären Venen vorfindlichen Erythrocyten auf, dass unter und neben normale gelbliche Färbung darbietenden Erythrocyten auch solche vereinzelte ja selbst zahlreichere, vorkamen, welche tiefbraun gefärbt erschienen, welche Färbung jedoch bei Einwirkung von verdünnter Schwefelsäure meistentheils wieder verschwand. Bei der Methylviolettfärbung erschienen vereinzelte oder auch zahlreichere Erythrocyten auffallend roth gefärbt mitten unter normale Färbung darbietenden oder auch gräulich blau, ja vereinzelt tiefblau gefärb-

ten, welche verschiedenenfarbigen Erythrocyten in einem und demselben Blutgefässe neben einander gelagert waren. Folgende Bilder von nur mit Methylviolett (Differenzierung mit Essigsäure) gefärbten Präparaten entnommen. illustrieren den mikroskopischen Befund dieser Untersuchungsreihe.

Fig. 9. Innerhalb der Capillare Erythrocyten, die einen gräulich blauen Farbenton darbieten. innerhalb des Erythrocytenhaufens eine amyloide Kugel.

Fig. 10. Ausser drei gräulichblau gefärbten Erythrocyten einige rothgefärbte, ausserdem eine fast ungefärbte homogene Scholle.

Fig. 11. Ein Abschnitt einer interlobulären Vene. Hart an der Innenfläche der Venenwand zwei graubläuliche Erythrocyten. Ebensolche infiltrieren den Raum zwischen der Venenwand und den angrenzenden Leberzellen.

Fig. 12. Ein Abschnitt einer interlobulären Vene. An der Innenfläche ein Haufen normalfarbiger Erythrocyten. Zwischen der Endothelauskleidung und der fibrillären Venenwand roth gefärbte Schollen und Kugeln verschiedener Grösse. ein Infiltrat der Venenwand bildend.

Fig. 13. Ein Abschnitt einer interlobulären Vene. An der Innenfläche der Vene ein Haufen gräulichblau aussehender Erythrocyten. Innerhalb der inneren Wandschichten ein Infiltrat rothgefärbter Kugeln.

Fig. 14. Ein Abschnitt einer interlobulären Vene. Im Lumen derselben normalfarbige Erythrocyten. Innerhalb des Erythrocytenhaufens zwei verschieden grosse Conglomerate von roth gefärbten Kugeln, welche der Venenwand anliegen. Ein Zellenkern wahrscheinlich von einer Endothelzelle herrührend zwischen dem grösseren Conglomerate rothgefärbter Kugeln und den normalfarbigen Erythrocyten.

Fig. 15. Ähnliches Bild. Die Erythrocyten an der Innenfläche der Venenwand gräulichblau. An der Wand ein Haufen polymorpher, roth gefärbter Schollen, zwischen welchen Erythrocyten eingeschoben liegen.

Fig. 16. Im Lumen einer interlobulären Vene oben roth gefärbte Erythrocyten, in der Mitte eine Gruppe tiefblau gefärbter verschieden grosser Kugeln, links ein Haufen röthlichblau gefärbter verschieden grosser Kugeln. Ausserdem Schatten von Erythrocyten. An zwei Stellen innerhalb der inneren Lagen der Venenwand eben-

solche infiltrierte roth gefärbte Kugeln wie rechts im Lumen der Vene.

Fig. 18. Zwischen der an einer begrenzten Stelle abgelösten Capillarwand und dem Rande des Leberzellenbalkens eine Ablagerung von roth gefärbten Kugeln verschiedener Grösse und roth gefärbte Fibrinmasse.

Fig. 19. Zwischen der an einer umschriebenen Stelle abgelösten Capillarwand, in welcher der Kern der Wandzelle sichtbar ist, und dem Rande des Leberzellenbalkens eine hyaline Ablagerung, von welcher der grösste Theil hochroth gefärbt, der kleinere Theil fast ungefärbt erscheint.

Fig. 20. Ablagerung roth gefärbter homogener Masse zwischen der Capillarwand, deren eine Wandzelle deutlich hervortritt, und dem Leberzellenbalken. Die eine amyloide Ablagerung bietet am äusseren, den Leberzellen zugekehrten Rande ein kammartiges Aussehen dar.

Fig. 21. Innerhalb des Lumens der Capillare eine Ablagerung amyloider Substanz in Gestalt einer nicht in allen Theilen gleich intensiv gefärbten Scholle, zwischen welcher und dem Leberzellenrande an einer Seite drei blau und zwei roth gefärbte Kugeln liegen.

Fig. 22. Die im Lumen einer Capillare gelegene Scholle amyloider Substanz, innerhalb welcher ein Zellkern eingelagert ist, bietet nur in den centralen Partien tiefroth gefärbte Stellen, während der Rest nur röthlich gefärbt erscheint.

Fig. 23. Innerhalb der Capillare eine unregelmässig gestaltete hochroth gefärbte Scholle amyloider Substanz, auf deren einer Seite unregelmässig gestaltete Balken von amyloider Substanz liegen. Nebstdem zwei Leucocyten.

Fig. 24. Capillaren mit verschieden grossen Kugeln, vielgestaltigen Massen amyloider Substanz vollgefüllt, an zwei Stellen mit kammartig aussehenden, den Leberzellenbalken zugewendeten Rändern.

Fig. 25. Im Lumen der Capillare ein unregelmässig gestalteter Klumpen amyloider Substanz auf einer Seite mit gefranstem Rande.

Fig. 26. Im Lumen der Capillare eine hyaline, fast ungefärbte, das Lumen der Capillare nahezu ausfüllende Masse, innerhalb welcher tiefroth gefärbte und verzweigte mit gefransten Rändern versehene Partien sich vorfinden.

Fig. 27. Frei im Lumen einer Capillare liegende amyloide Substanz in Gestalt zweier kleiner Schollen, welche an einer Seite gefranste Ränder besitzen.

Fig. 28. Bild eines Theiles eines hochgradig veränderten Leberacinus, in welchem hie und da nur noch Spuren von Zellen in Gestalt von Zellkernen zu sehen sind und der Haupttheil aus verschieden grossen Schollen und Kugeln amyloider Substanz besteht.

Die Bilder Fig. 9, 10, 14, 15, 16 und 21 zeigen im Lumen der Blutgefässe neben normalfarbigen oder polychromatischen Erythrocyten Kugeln, welche, meiner Ansicht nach, als metamorphosierte, die Amyloidreaction gebende Erythrocyten anzusehen sind. Ähnliche Bilder von der Leber und Milz enthält die erwähnte Arbeit von Obrzut (1900).

„Um die pathologischen Verhältnisse richtig zu würdigen, muss man sich stets erinnern, dass schon im normalen Blute die einzelnen rothen Blutkörperchen einander durchaus nicht gleichwertig sind. Fort und fort wird physiologisch ein Theil der Zellen verbraucht und durch neue ersetzt. Jeder Blutstropfen enthält mithin die verschiedensten Alterstufen fertiger Erythrocyten nebeneinander. Es ist leicht einzusehen, dass demnach auch Schädigungen, die das Blut treffen, — wenn ihre Intensität ein gewisses Mass nicht übersteigt — nicht auf alle rothen Blutkörperchen gleichmässig wirken können. Diejenigen Elemente, die am wenigsten widerstandsfähig sind d. h. die ältesten, werden unter dem Einflusse von Schädlichkeiten zu Grunde gehen, auf welche andere lebenskräftigere zweckmässig reagieren“, sagt ganz richtig Ehrlich-Lazarus (Nothnagels specielle Pathologie. III. Band. I. Theil. S. 32). Diese, sagen wir, Necrobiose der Erythrocyten muss mit einer chemischen Änderung derselben einhergehen. Est ist also unter entsprechenden Verhältnissen, auf die ich weiter unten zurückkommen werde, eine amyloide Metamorphose der Erythrocyten wohl denkbar und möglich.

Die Entstehung von grösseren Kugeln und Schollen, ja die Bildung homogener Membranen, die man bei der Amyloidosis vorfindet, lässt sich wohl dadurch erklären, dass, wie ich schon erwähnt habe, unter dem Einflusse chemischer Agentien, welche Alterationen des Blutes respective der Erythrocyten herbeiführen, infolge der Viscosität veränderter Erythrocyten dieselben zu grösseren Conglomeraten zusammenschmelzen, und Kugeln, Balken, membranöse Gebilde, je nach dem Raume, in welchem sie lagern, entstehen. In der Leber, in welcher so oft, aber nicht ausschliesslich, amyloide Ablagerungen zwischen der Capillarwand und den Leberzellenbalken sich vorfinden, müssen die metamorphosierten zusammenschmelzenden Ery-

throcyten entsprechend dem Raume diese verschiedenen Gestaltungen annehmen.

Dass Blutextravasate infolge der Ablösung der Capillarwand von der vasalen Fläche der Leberzellenbalken in den Raum zwischen der Capillarwand und den Leberzellenbalken statthaben können, das beweisen die Bilder Fig. 1—8 unzweideutig.

Dass die Amyloidosis der schichtwandigen Blutgefässe von einer Infiltration mit Amyloid metamorphosierter Erythrocyten herrühren kann, dies beweist das Bild Fig. 17.

Fig. 17 zeigt einen Abschnitt einer mit Erythrocyten stark infiltrierten interlobulären Venenwand aus der Leber eines Neugeborenen. Färbung mittelst van Gieson's Methode.

Im Laufe meiner Untersuchungen der Leber fand ich oft Erythrocyten theils vereinzelt theils in Gruppen innerhalb der Wände schichtwandiger Gefässe. Derlei Bilder beweisen, dass eine passive Emigration durch schichtwandige Gefässe stattfinden kann.

Auf Grund dieser Beobachtung lassen sich die Bilder 12, 13 und 16 leicht erklären, an welchen man roth gefärbte Kugeln von der Grösse der Erythrocyten als auch grössere durch Zusammenschmelzen veränderter Erythrocyten entstandene Kugeln und Schollen vorfindet.

Die Bilder Fig. 26 und 27, welche den in der erwähnten Arbeit von Obrzut ähnlich sehen, erinnern unwillkürlich an die Bilder bei der Gerinnung des Blutes, besonders an die Bilder, welche man so häufig bei den Gerinnungsvorgängen in Blutgefässen in pathologischen Processen vorfindet, ebenso das Bild Fig. 33 und 34, theilweise die Bilder Fig. 18, 20, 25, welchen ähnliche Bilder auch der polnische Autor Nowak (Przegląd lekarski 1897. Przyczynek do nauki o zmianie skrobiowatej) beschreibt.

Diese Bilder hauptsächlich Fig. 26, 27 und 33 würden dafür sprechen, dass die amyloid metamorphosierten Erythrocyten an der Fibrinbildung oder einer Art von Fibrinbildung betheiligt sein können.

Die Untersuchungen von Klebs, Mosso, Welti, Ziegler, Wlassow, Arnold u. A. haben die grosse Bedeutung der Desorganisation der Erythrocyten für die Gerinnung nachgewiesen, woran vielleicht die ältesten als der Desorganisation am leichtesten anheimfallenden theilnehmen. Bei der Bildung rother Thromben und der extravasculären Blutgerinnung spielt der Zerfall von Erythrocy-

ten darnach eine grosse Rolle und liefert das Material zur Bildung des Fibrins.

Ohne anderen Blutbestandtheilen einen Antheil an der Bildung des Fibrins abzusprechen, muss man, worauf viele der diese Frage behandelnden Autoren hingewiesen haben, und was ich selbst beobachtet habe, darauf Nachdruck legen, dass bei dem Eintritt extravasculärer oder intravasculärer Gerinnungen die Leukocyten keinerlei Veränderungen erkennen lassen, auch die grosse Masse der Erythrocyten zeigt keine Veränderungen, und innerhalb des Blutgerinnsels weist das Mikroskop normale Erythrocyten auf. An der Bildung des Fibrins nimmt nur ein Procenttheil der Erythrocyten Antheil. Dem würde auch der Umstand entsprechen, dass Fibrin bei der Gerinnung keineswegs in so bedeutender Menge entsteht, als es zunächst den Anschein hat, da seine Quantität nur 0·1 –0·4% von dem Gewicht des betreffenden Blutes ausmacht. Trotzdem ist das frische Fibrin so voluminös, dass es in seinen Maschenräumen alle Formelemente einzuschliessen vermag, und so die gesammte Blutmenge in eine gallertige Masse verwandelt.

Ältere Autoren behaupteten, dass die amyloide Substanz sich innerhalb der Zellen als Degenerationsproduct bildet, was durch E. Wagner widerlegt worden ist und was wohl heute fast niemand mehr annimmt.

Ich traf jedoch bei meinen Untersuchungen Bilder, welche dafür zu sprechen schienen.

Fig. 29. Innerhalb der Leberzelle nahe am Capillarrande eine runde amyloide Einlagerung.

Fig. 30. Innerhalb der Capillaren Ablagerungen amyloider Substanz, welche wie oben die Capillare ausfüllen, oder wie unten dem Leberzellenrand anliegen. Innerhalb der Leberzelle eine kugelförmige Einlagerung amyloider Substanz.

Fig. 31. Ähnliches Bild.

Fig. 32. Eine abgelöste Capillarwandzelle mit einer Einlagerung amyloider Substanz.

Fig. 33. Innerhalb der deformierten abgelösten Capillarwandzelle eine kugelförmige Einlagerung amyloider Substanz, von welcher ringsumher nach allen Seiten strahlenförmig fädige Ausläufer zu sehen sind, ein Gerinnungscentrum erinnernd, gleichsam ein Krystallisationsphänomen.

Fig. 34. Ebenfalls eine Capillarwandzelle mit einer unregel-

mässig gestalteten amyloiden Einlagerung, von welcher nach einer Seite hin fadenförmige Ausläufer ausstrahlen, der Rand wie gefranst erscheint.

Fig. 35. Abgelöste deformierte Capillarwandzelle, innerhalb welcher eine amyloide Kugel steckt.

Im Vergleich mit der Menge der zwischen den Capillarwänden und den Leberzellenrändern als auch im Lumen der Capillaren angehäuften amyloiden Substanz kamen mir derlei Bilder verhältnismässig selten vor, so dass schon aus diesem Grunde diese Zellen nicht als Producenten des Amyloids angesehen werden können. Mann kann jedoch heute diese Bilder ganz leicht erklären. Kupffer und ich (l. c.) haben gleichzeitig nachgewiesen, dass die Capillarwandzellen in der Leber Erythrocyten aufnehmen. Ich habe die Beobachtung gemacht (Wie und in welcher Form wird den Leberzellen Hämoglobin zugeführt. Anzeiger d. Akad. d. W. zu Krakau, Juni 1897), dass Erythrocyten von den Leberzellen aufgenommen werden, ja selbst Haufen derselben, welche in Vacuolen im Cytoplasma gelagert erscheinen. Diese innerhalb der Zellen vorfindbaren amyloiden Einlagerungen sind nicht an Ort und Stelle als durch einen Degenerationsvorgang entstanden zu denken, sondern als von aussen aufgenommene metamorphosierte Erythrocyten.

Noch über einen Befund muss ich hier berichten. Das Material, welches mir zu dieser Untersuchungsreihe diente, stammte von tuberculösen Individuen. In der Leber fanden sich solitäre mikroskopische Tubercel, welche unter anderen hart an grösseren Blutcapillaren lagen. In diesen Tuberceln befanden sich zerstreute amyloide Einlagerungen. Ein Befund, der zwar mit der Genese der amyloiden Substanz nichts zu thun hat, der aber an sich und für den Erklärungsversuch, den ich mir construiert habe, nicht ohne Belang ist.

Es ist eine allgemein anerkannte und feststehende Thatsache, dass das Amyloid bei seiner Entstehung in enger Beziehung zum Blutgefässsystem steht, besonders zu den Capillaren. In der Leber gewahrt man als die Ablagerungsstätten den Raum zwischen der Blutcapillarwand und den Leberzellenbalken, die Wände der interlobulären Venen und Arterien, das Lumen der intraacinösen Blutcapillaren.

Die Bilder Fig. 1 – 8 beweisen aber, dass Blut unter geeigne-

ten Umständen, infolge Ablösung der mit den Leberzellen normal in innigem Verbande stehenden Capillarwände in den dadurch entstehenden Raum zwischen die Capillarwand und die Leberzellen gelangen kann, dass förmliche Blutextravasate in diesen Raum zustande kommen können.

In eben diesen Räumen lagert sich so oft fast in jedem Falle der Amyloidosis der Leber, die amyloide Substanz ab.

Weiter ist, wie ich schon oben angeführt habe, leicht zu constatieren, dass unter den Blutveränderungen, welche unter dem Einfluss mancher Blutgifte und im Verlaufe infectiöser Processe entstehen und welche in Form von Plasmoschisis, Plasmorhexis, Plasmolysis auftreten, auch solche vorkommen, bei welchen die Erythrocyten viscös werden und zu Kugeln, Klumpen, homogenen Massen zusammenfliessen, so dass, worin ich Obrzut beipflichte, wenigstens ein Theil des sogenannten Hyalins von derlei veränderten Erythrocyten sich herleiten lässt. Die Morphologie der amyloiden Ablagerungen entspricht wieder ganz derlei aus einem Zusammenfliessen veränderter Erythrocyten entstehenden Formen.

Die Möglichkeit, wie dies das Bild Fig. 17 beweist, einer Infiltration der Wandschischten der Blutgefässe mit Erythrocyten spricht auch weiter dafür, dass metamorphosierte Erythrocyten das Material für die amyloide Substanz abgeben können. Eben in den Wandschichten der Blutgefässe lagert sich ja die amyloide Substanz ab. An Bildern Fig. 12, 13 und 16 sehen wir ja Kugeln aus amyloider Substanz von der Grösse der Erythrocyten als auch Schollen verschiedener Grösse, welche, wie ich oben erwähnt habe, aus zusammengeschmolzenen Erythrocyten hervorgehen können.

Die Bilder Fig. 18, 26, 27, 33 und 34, welche roth gefärbte, also die Amyloidreaction aufweisende, fädige, balkige, den Gerinnungscentren des Blutes ähnliche Ablagerungen darstellen, würden auch für die Erythrocyten als das Material, aus dem die amyloide Substanz entstehen könnte, sprechen.

Nicht nur in den Räumen zwischen den abgelösten Blutcapillarwänden und den Leberzellen, nicht nur innerhalb der Wandschichten der interlobulären Blutgefässe lagert sich amyloide Substanz ab, aber auch im Lumen der intraacinösen Blutcapillaren,

wie dies an den Bildern Fig. 21, 22, 23, 25. 26 namentlich Fig. 24 zu sehen ist. Die Gefässe sind manchmal mit amyloiden Kugeln von der Grösse der Erythrocyten. Schollen, Massen vollgepropft, ohne dass die die Blutcapillaren begrenzenden Leberzellen verändert erscheinen.

Wenn wir alle die angeführten reellen, wirklich existierenden und in den Anfangsstadien der Amyloidosis leicht am entsprechenden Materiale zu constatierenden Einzelheiten, sowie den Befund von unter normalen oder mehr weniger polychromatophilen Erythrocyten innerhalb der Blutgefässe auch die amyloide Reaction aufweisenden, auch der Form und Grösse nach typischen Erythrocyten berücksichtigen, so erscheint es. für mich wenigstens. in Einklang mit Obrzut, als sicher, dass Erythrocyten das Material für die amyloide Substanz abgeben. Auch die Gestalt, Grösse der amyloiden Massen, das Vorhandensein von verschieden grossen Körnern, ebensolchen wie bei der Plasmoschisis und Plasmorhexis der Erythrocyten, welche man bei der Amyloidosis findet und welche amyloide Reaction aufweisen. stützt die Ansicht von der Erythrocytenherkunft der amyloiden Substanz.

Ebenso wie durch verschiedene chemische Substanzen Erythrocyten metamorphosiert werden können und die Erythrocyten geänderte physikalische (Polymorphie, Viscosität) und chemische (Polychromatophilie) Eigenschaften annehmen, so können auch die Erythrocyten unter dem Einflusse gewisser chemischer Substanzen hauptsächlich durch Mikrobenproducte (Auftreten der Amyloidosis im Verlaufe chronischer Infectionsprocesse, auch der experimentellen Amyloidosis nach Einführung von gewissen Mikrobenculturen oder ihrer chemischen Producte) eine chemische Verbindung eingehen, und in amyloide Substanz sich umwandeln.

Im circulierenden Blut hat noch niemals amyloide Substanz nachgewiesen werden können, auch unter der grossen Masse von Erythrocyten wird man schwerlich im kreisenden Blute bei Entnahme von Blutproben auf amyloid metamorphosierte stossen. denn die überwiegende Hauptmenge der Erythrocyten bleibt von dieser Metamorphose unberührt. Nur ein gewisser Percenttheil der Erythrocyten wird sich gegenüber gewissen chemischen Einflüssen widerstandloser verhalten und der amyloiden Metamorphose unterliegen können.

In den Blutgefässen der Leber, namentlich in den intraacinösen Capillaren, wo sich leicht morphotische Beimengungen des Blutes

anhäufen, und als solche gleichsam fremdartige Beimengungen könnten die in ihren physikalischen Eigenschaften veränderten Erythrocyten angesehen werden. lassen sich derlei metamorphosierte Erythrocyten leichter entdecken.

Ist es dabei nöthig und überhaupt annehmbar, an einen Antheil der Gewebszellen zu denken?

Man müsste dann annehmen, dass die verschiedenartigsten Gewebszellen und Wandzellen [1]) der Blutcapillaren auf die extravasierten Erythrocyten auf dieselbe Weise Einfluss haben müssten, dass diese verschiedenen Gewebszellen gleiche Substanz ausscheiden müssten, durch welche die Erythrocyten beeinflusst, in amyloide Substanz verwandelt werden könnten. Man findet in den Anfangsstadien der Amyloidosis keine mikroskopischen Andeutungen von Production irgend einer homogenen, quellbaren Substanz, welche ein Substrat für die Bildung amyloider Substanz liefern könnte.

Amyloide Substanz findet man ja in fast allen Geweben, und dieselbe, glaube ich, tritt häufiger auf, als wir es vermuthen, ohne dass die Gewebe dadurch in wahrnehmbarer Weise bei geringem Grade der Amyloidosis verändert erscheinen. Bilder, in welchen neben normales Aussehen darbietenden Leberzellen und Capillarwandzellen in den Blutcapillaren geringere oder grössere, ja selbst die Capillaren vollständig ausfüllende Massen amyloider Substanz vorhanden sind, beobachtet man gar nicht selten, sowie Fälle, in welchen nur vereinzelte Stellen im Lebergewebe oder nur die interlobulären Blutgefässwände allein von Amyloidosis befallen sind, während die Leberacini ganz frei davon sind, welche Localisation sich gut mit der Annahme einer Extravasation der Erythrocyten vereinbaren lässt. Bei einem gewissen Grade der Amyloidosis atrophieren die Leberzellen, was nicht so sehr meiner Meinung nach Folge von Druck der amyloiden Ablagerungen als Folge der schwierigen Ernährungsverhältnisse ist, unter welchen nach Ablösung der Capillarwand oder durch Anhäufung von Amyloid im Lumen der Capillaren die Leberzellen sich befinden. deren normale Ernährung und Function durch den innigen Verband der Leberzellen mit den Blutcapillarwandzellen bedingt ist. In Fällen, in welchen die

[1]) Neueste Untersuchungen weisen darauf hin, dass entsprechend den verschiedenen physiologischen Functionen in verschiedenen Organen Verschiedenheiten im Bau der Blutcapillaren, der dieselben bildenden Zellen vorhanden sind.

Bedingungen der Bildung amyloider Substanz fortdauern, häufen sich in den Capillaren immer grössere Mengen amyloider Substanz an, obwohl das Lebergewebe immer mehr atrophisch wird, die Leberzellen und die Capillarwandzellen in ihren wie immer gearteten Leistungen tief untergraben sind, so das Bilder zum Vorschein kommen wie auf der Fig. 28, wo nur Spuren von Zellen in Gestalt von Zellkernen hie und da noch zu sehen sind, und die ganze Masse des Leberacinus aus Schollen und Kugeln amyloider Substanz besteht. Die Leber nimmt infolge wachsender Ablagerung amyloider Substanz an Grösse zu, während die Gewebszellen schon längs atrophisch sind. Die Gewebszellen verhalten sich passiv, sie atrophieren, gehen schliesslich zu Grunde, dahingegen die Amyloidosis wächst, was gegen irgend einen thätigen Antheil der Gewebszellen an der Bildung amyloider Substanz spricht.

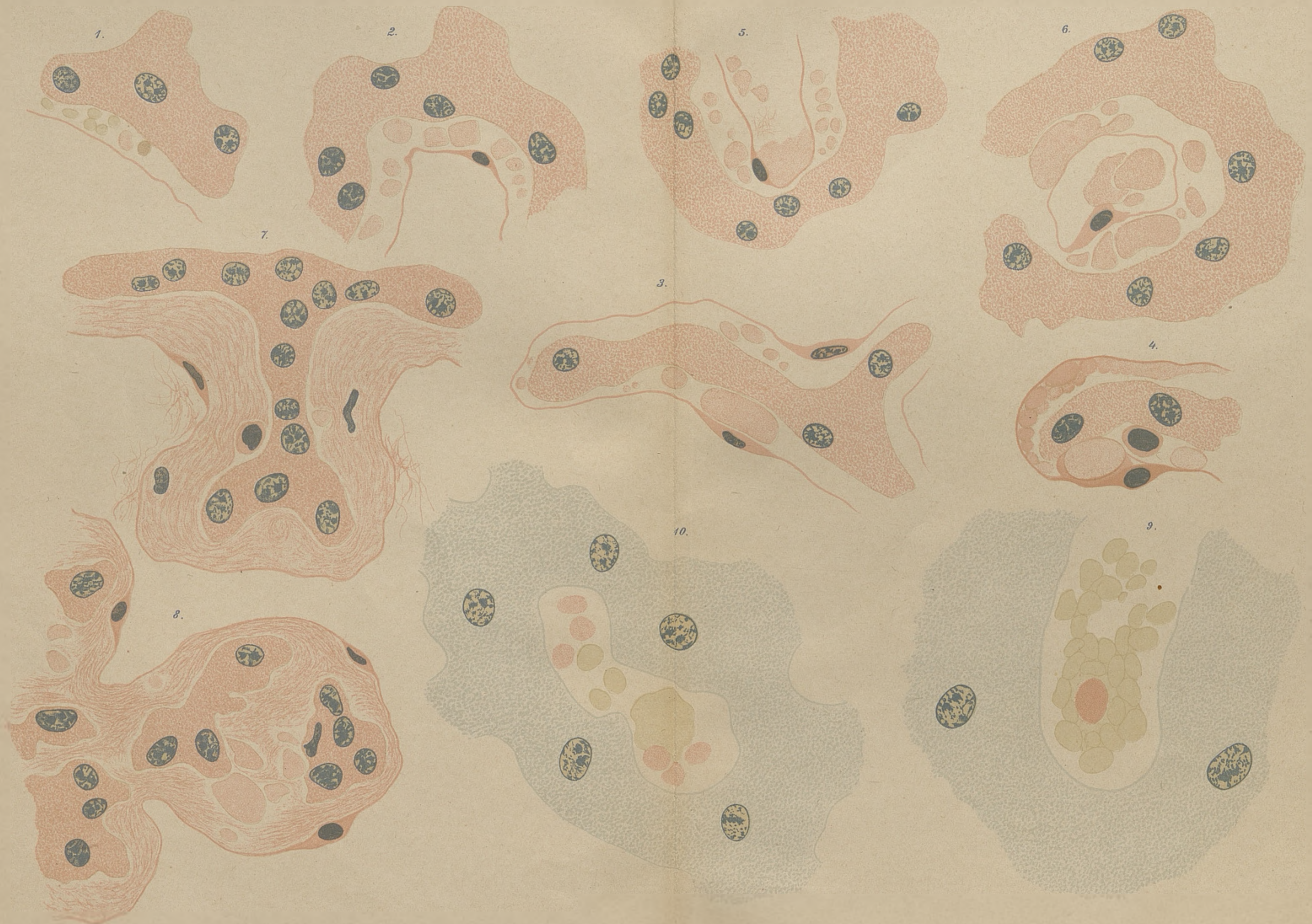
Kurz gefasst, erscheint mir die Amyloidosis als ein Infiltrationszustand der Gewebe mit extravasirten, schon amyloid metamorphosierten Erythrocyten oder als Anhäufung derselben infolge Stromverlangsamung innerhalb der Blutcapillaren, welche Anschauung die Localisation, Morphologie amyloider Ablagerungen und die engen Beziehungen der Amyloidosis zum Blutgefässsystem am leichtesten, glaube ich, erklärt.

Es drängt sich noch eine Frage von selbst auf, nämlich das Verhältnis der amyloiden Substanz zur hyalinen die Amyloidreaction nicht gebender Substanz. Hyaline Substanz, welche man in verschiedenen pathologischen Processen in verschiedenen Geweben findet und welche die Amyloidreaction nicht gibt, findet sich sowohl als alleiniger pathologischer Zustand, als auch neben mikrochemisch charakteristisch reagierender amyloider Substanz, ja selbst in morphologisch einheitlichen Ablagerungen hauptsächlich im Lumen der Blutgefässe, Capillaren, welche, wie Fig. 10. 19, 26 zeigt, sich nicht mit Methylviolett charakteristisch färben, die amyloide Substanz umgeben oder auch derselben anliegen. Wenn man den oben angeführten Umstand, dass Erythrocyten unter den Einflusse hemischer Substanzen, Blutgifte, zu homogenen Massen, Kugeln, Balken, hyalin aussehenden Strängen zusammenfliessen können, berücksichtigt, ferner das längst bekannte Factum, dass unter dem Einflusse z. B. des Alkohols nach einer gewissen Zeit, was auch oben hervorgehoben ist, die amyloide Substanz die charakteristische Reaction nicht mehr gibt und hyaline Masse zurückbleibt, was auf

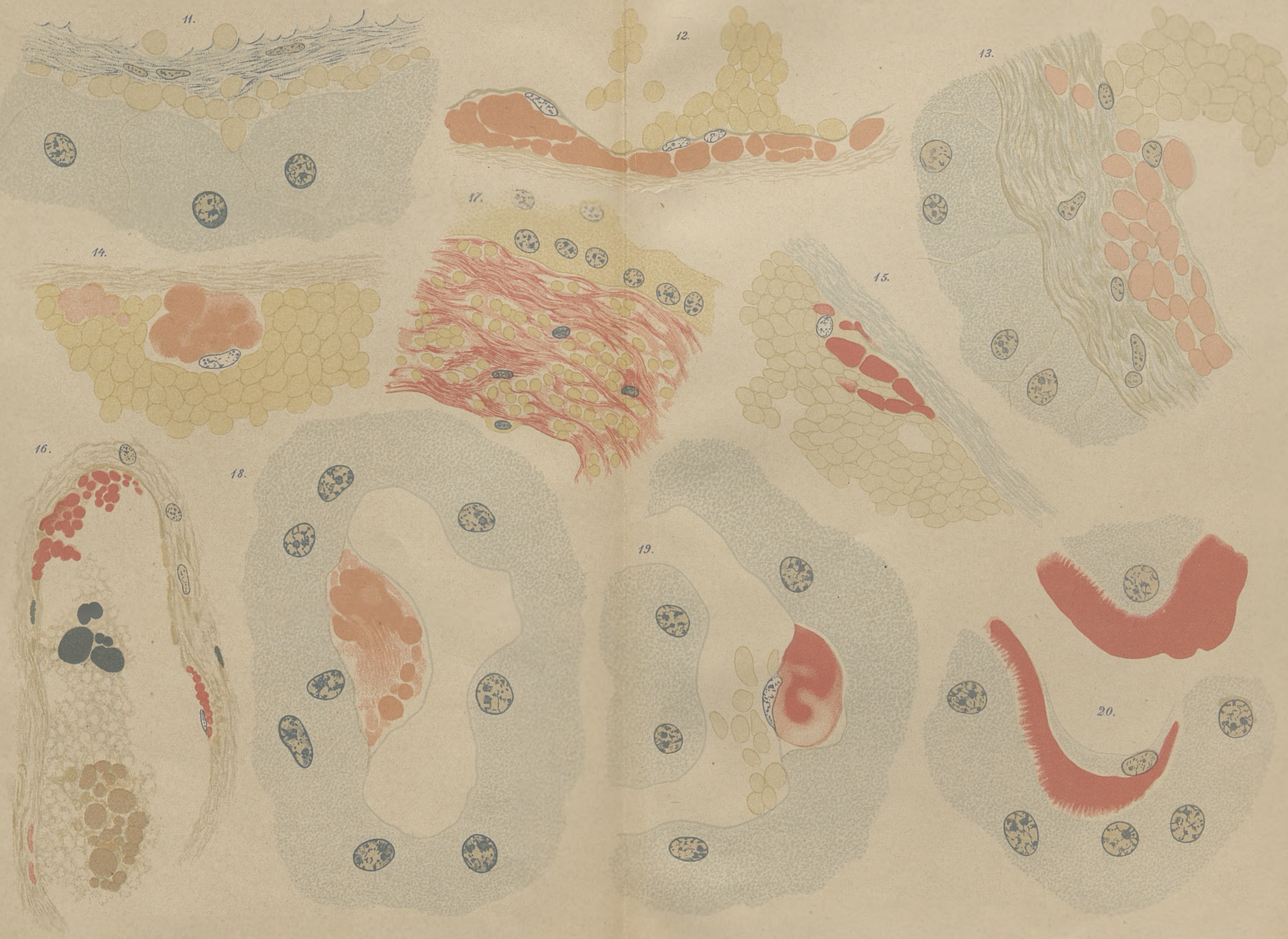
eine Extraction irgend eines Bestandtheils der amyloiden Substanz hindeutet, so liesse sich daraus schliessen, dass hyaline Substanz ebenfalls erythrocytischer Herkunft sein kann, aber nicht als Vorstufe des Amyloids betrachtet werden könnte. Die amyloide Substanz würde darnach als eine besondere, specifisch chemische Verbindung der Substanz gewisser Erythrocyten mit einer gewissen chemischen, hauptsächlich durch Mikroben producierten Substanz angesehen werden müssen.

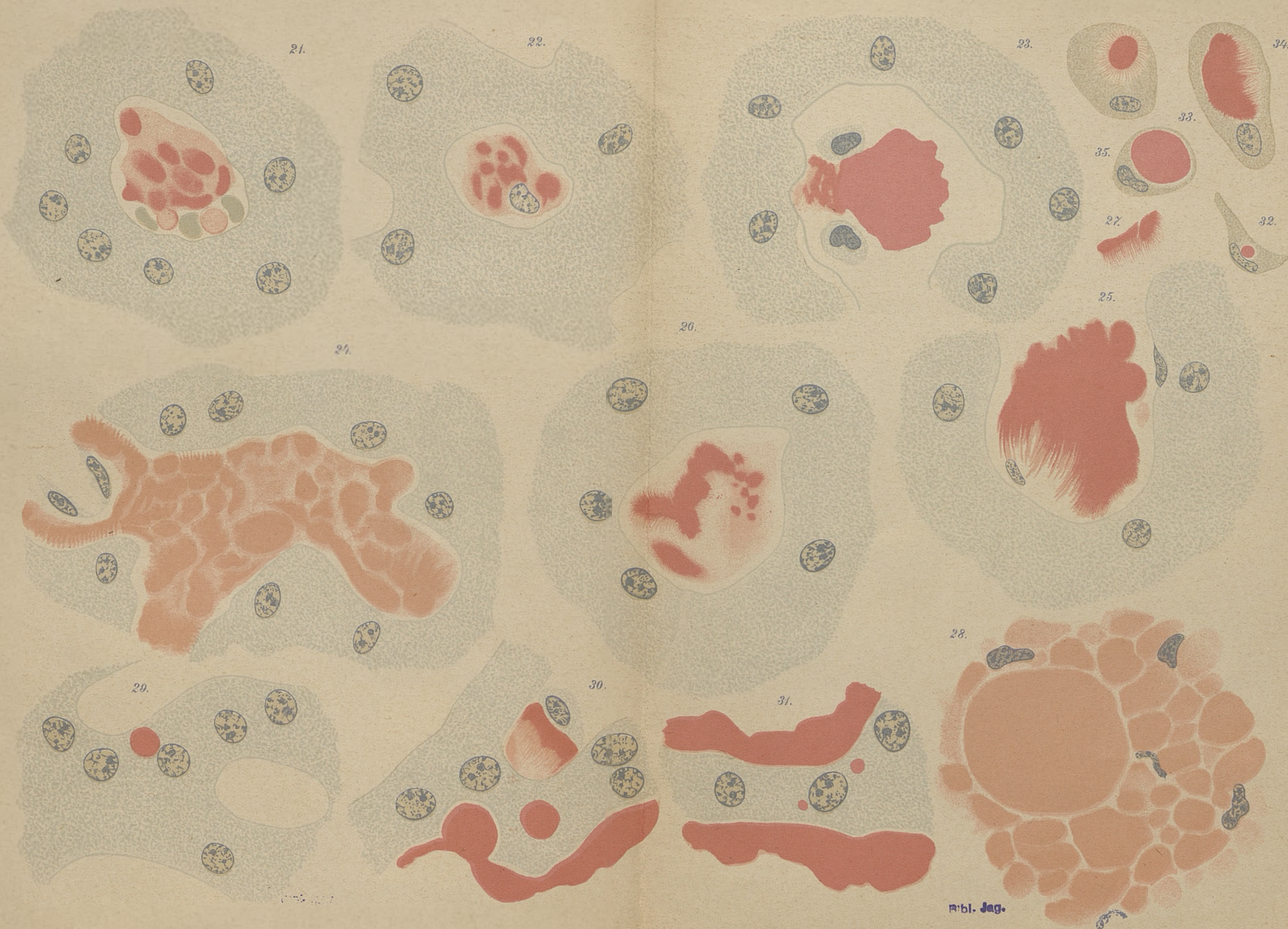


Cracovie, 1901. — Imprimerie de l'Université Jagellonne



T. Browicz. Lith Kranikowski à Cracovie.


11.
12.
13.
14.
15.
16.
17.
18.
19.
20.



Bibl. Jag.

T. Browicz. Lith. Kranikowski à Cracovie.